

Emne: <b>Interstitielle Lungesygdomme</b>	Dato: 15.1.2007	Retningslinje nummer:
Udarbejdet af: Martin Iversen, Elisabeth Bendstrup, Helle Dahl Madsen, Jesper Rømhild Davidsen	Revision: 15.1.2010	Sider: 5

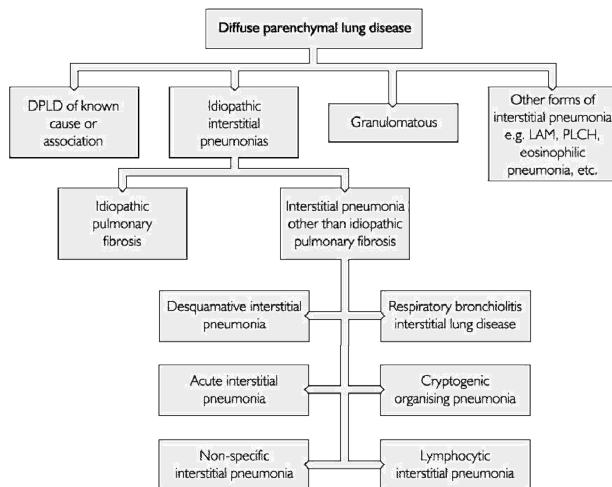
## 1.1 DEFINITION OG FOREKOMST

Interstitielle lungesygdomme (dansk: ILS, eng: diffuse parenchymal lung diseases (DPLD)) er en heterogen gruppe af sygdomme med affektion af samtlige lungens væv (bronkier, interstitium, alveoler, kar). ILS viser sig typisk ved inflammation med efterfølgende fibrosedannelse. Incidensen af ILS har sandsynligvis været stærkt undervurderet. Idiopatiske tilfælde udgør omkring 5-10/år/100.000 personer og medregnes alle former ved bindevævssygdom, systemsygdom og eksogen påvirkning er tallet flere gange højere, dvs. op mod 1000 tilfælde i Danmark per år. Hertil kommer patienter med sarkoidose.

Mange læger vil derfor få brug for at kunne undersøge med henblik på tilstedeværelse af ILS. Klassifikation, behandling, follow-up samt vurdering mhp. lungetransplantation forudsætter specialviden som findes på landsdelsafdelinger i lungemedicin og nogle større lungemedicinske afdelinger.

## 1.2 ÆTIOLOGI

ILS (DPLD) inddeles efter kendt ætiologi (inhalation af organisk og uorganisk støv, strålebehandling, kemoterapi og andre lægemidler, som ledsagefænomen til systemsygdomme) og som idiopatiske former uden påviselig årsag. De idiopatiske typer sammenfattes i betegnelsen Idiopatisk Lunge Fibrose (dansk: ILF, eng: Idiopathic Interstitial Pneumonias, IIP).



IIP opdeles i forskellige undertyper afhængig af de radiologiske og patologiske fund. I øjeblikket beskrives 7 undertyper. Den vigtigste skillelinje er mellem IPF og andre former for IIP. IPF og UIP benyttes ofte syno-

nymt. Det er dog vigtigt at skelne, idet IPF betegnelsen dækker over de kliniske og radiologiske fund (tabel 1) hvorimod UIP er den histologiske betegnelse for IPF (karakteriseret ved lungefibrose med fibroblastfoci og kollagenaflejring).

Andre former af IIP klassificeres efter deres patologiske/radiologiske billede: NSIP, DIP, RBILD, DAD (AIP), COP (tidl. BOOP), LIP.

Ud over de beskrevne sygdomsbilleder ved ILF findes der en række lungeaffektioner som ikke lader sig indpasse i klassifikation i ILF. Det drejer sig om *lungesygdomme med eosinofili*, *lungesygdomme med granulomatøs inflammation* og *lungesygdomme med vaskulitis*. Lungesygdomme opstået på grund af eksogen påvirkning som *Allergisk Alveolitis* og *pneumokonioser (silikose, asbestose)* lader sig heller ikke indpasse i ILF klassifikationen.

Tabel 1. Definitioner

Klinisk betegnelse	Histologisk mønster	Forekomst
IPF	UIP	50%
NSIP	NSIP	25%
DIP/RBILD	DIP/RBILD	10%
COP	COP	10%
LIP	LIP	< 2%
AIP (ARDS)	DAD	< 2%

### 1.2.1 UIP

*Usual Interstitial Pneumonitis* er et patologisk anatomisk defineret sygdomsbillede karakteriseret ved heterogent mønster, dvs. blanding af nye og gamle læsioner, områder med normalt lungenvæv og spredte fibroblastfoci. Generelt er graden af inflammation lav.

UIP svarer til det kliniske sygdomsbillede IPF med radiologisk forekomst af bikagetegning (honeycombing) som starter basalt, posterior og subpleuralt og breder sig kranielt og anterior med sygdommens udbredelse. Der ses kun lidt matglastegning på HR-CT.

IPF menes at repræsentere en bestemt sygdomsentitet, mens UIP også kan ses som ledsagefænomen til f.eks. bindevævssygdomme.

### 1.2.2 NSIP

*Non Specific Interstitial Pneumonitis* er et patologisk anatomisk sygdomsbillede defineret ved diffus interstitiel inflammation uden eller med få fibroblastfoci og uden overvægt af cystedannelse. Karakteristisk er diffus breddeøgelse af interstitium med celleinfiltration. NSIP er også

defineret ved fravær af betydende eosinofili, granulomdannelse og alveoleskade.

NSIP mønster kan optræde idiopatisk, som ledsagefænomen til bindevævssygdomme, bivirkning til lægemidler, virusinfektion og andre.

NSIP er en reaktionsmåde i lungerne og menes ikke at repræsentere en bestemt sygdomsentity.

Radiologisk ses typisk spredt matglastegning med varierende grader af fibrosedannelse på HR-CT.

#### 1.2.3 DIP

*Desquamative Interstitial Pneumonitis* er et sjældent sygdomsbillede med diffuse centrilobulære fortætninger på HR-CT hvor biopsier viser akkumulation af makrofager i alveoler og kun let inflammation med bevaret lungearkitektur. HR-CT scanning kan ofte ikke skelnes fra allergisk alveolitis.

#### 1.2.4 RBILD

*Respiratory Bronchiolitis in Interstitial Lung Disease* ligner radiologisk og patologisk DIP.

#### 1.2.5 DAD

*Diffuse Alveolar Damage* er defineret ved omfattende diffus alveolær destruktion med opfyldning af alveoler med inflammation og efterfølgende varierende grader af bindevævsdannelse. DAD er det patoanatomiske korrelat til ARDS og er en uspecifik reaktionsmåde i lungen. DAD findes i en sjælden idiopatisk form som kaldes *Acute Interstitial Pneumonitis*. Radiologisk viser tilstanden sig ved heterogent udbredte store områder med matglastegning og konsolidering på HR-CT.

#### 1.2.6 COP, BOOP

*Cryptogenic Organizing Pneumonia tidligere Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia* er en uspecifik reaktionsmåde visende sig ved segmentformede konsoliderede områder, ofte pleuranært, på HR-CT scanning, men det kan også have mere diffus udbredelse. Patoanatomisk er det karakteriseret ved fibrinudfældning i alveoler strækkende sig ud i terminale bronchioles som opfyldes med granulationsvæv. Lungeparenkym er kun berørt i minimalt omfang og dannelse af hyaline membraner i alveoler, som er karakteristisk for DAD ses ikke ved COP. COP kan optræde idiopatisk men ses oftere som en reaktionsmåde ved lungeskade, f.eks. medikamentelt eller infektiøst udløst.

#### 1.2.7 LIP

*Lymphoid Interstitial pneumonitis* er en meget sjælden tilstand med diffus lymfocytinfiltration i interstitiet.

ILS ved bindevævssygdomme, medikamentel påvirkning og andet klassificeres deskriptivt efter deres patologisk/radiologiske fremtræden.

### 1.3 UDREDNING

*A: Udredning med non-invasive metoder, som er tilgængelige på enhver medicinsk / lungemedi-*

*cinsk afdeling.*

Udredning af ILS med henblik på at fastslå type og behov for behandling er vanskelig, men ledende undersøgelser med henblik på at konstatere tilstedeværelsen af ILS og bedømme grad af udbredelse kan finde sted på alle lungemedicinske afdelinger og på de fleste medicinske afdelinger.

Det mest fremtrædende symptom er funktionsdyspnø som vil være til stede tidligt og være ude af proportion til fund ved spirometri og rtg. thorax, som er insensitive undersøgelser ved ILS. Hovedundersøgelserne ved mistanke om ILS er arteriel blodgasanalyse, udvidet lungefunktion med diffusion og bodypletysmografisk bestemmelse af TLC, RV, samt High Resolution CT (HR-CT) af thorax. HR-CT bør ske efter retningslinjer fra Dansk Radiologisk Selskab. Supplerende er 6-minutters gangtest med pulsoximetri et følsomt mål for grad af affektion. Tidlig og efterhånden udtalt desaturation under belastning er typisk ved ILS, medens der ofte er normal saturation i hvile i de tidlige stadier.

Bekræftes mistanken om ILS, dvs. restriktivt nedsat lungefunktion med nedsat diffusion og diffuse forandringer på HR-CT bør ekkokardiografi udføres, da en betydelig del af ILS er ledsaget af pulmonal hypertension.

Screening med hensyn til at fastslå ætiologi bør udføres:

- Detaljeret anamnese med mulig eksposition i hjemmet, arbejdsplads, fritidsinteresser.
- Immunologisk screening for bindevævssygdom med IgM rheumafaktor, ANA og ANCA screening.
- Ekstra klinisk opmærksomhed på symptomer/fund som kunne være tegn på systemsygdom.
- Ekstra gennemgang af medikamentel behandling, kemoterapi/strålebehandling tidligere/ nuværende, idet mange medikamenter/behandlinger er kendte som årsag til ILS (f.eks. amiodaron, nitrofurantoin) og mange andre medikamenter er mistænkte som årsag til udvikling af ILS ([www.pneumotox.com](http://www.pneumotox.com)).

Er tilstedeværelsen af ILS bekræftet bør patienten på dette tidspunkt henvises til lungemedicinsk landslandsdelsafdeling, hvis udredningen ikke er sket her.

*B: Udredning med henblik på klassifikation og behandling af ILS ved lungemedicinsk afdeling.*

Der foretages bronkoskopi med BAL og evt. transbronkial lungebiopsi (TBB). Spørgsmålet vil især være om der skal foretages biopsi eller ej.

Biopsi kan foretages som thorakoskopisk lungebiopsi eller som TBB, hvor sidstnævnte er betydeligt mere skånsom for patienten.

TBB ved ILS kræver så store biopsier som det er muligt med teknikken. Minimum er 5-6 biopsier og optimalt fra to lokalisationer. TBB kan med fordel udføres i gennemlysning, idet risikoen for pneumothorax sandsynligvis er mindre.

TBB kan fastslå tilstedeværelsen af helt diffuse tilstande som NSIP, DAD, vaskulitis og tilstande med bronkocentrisk udbredelse idet sensitiviteten her er høj, f. eks. sarkoidose, allergisk alveolitis og karcinomatose.

TBB er mindre velegnet til at stille differentialdiagnose mellem UIP og NSIP.

BAL kan være diagnostisk ved eosinofil pneumoni, alveolær proteinose, diffus alveolær blødning, carcinom, og infektioner, og vejledende ved andre former for ILS.

Udredningen tager herefter forskelligt forløb afhængig af den tilsyneladende type af ILS:

#### *Idiopatisk*

Det vigtigste er at udskille IIP af IPF/UIP type, idet dette har stor betydning for prognose og behandling.

Hvis alle kliniske og radiologiske tegn er typiske (tabel 2) vil sandligheden for IPF diagnose ved biopsi være > 90% og biopsi kan derfor udelades.

Tabel 2. ATS kriterier for diagnose af IPF/UIP uden biopsi

Major kriterier (alle)
É Eksklusion af andre kendte årsager til ILD (medikamenter, miljø, bindevævssygdomme)
É Restriktiv lungefunktion (TLC, VC, D <sub>L</sub> CO, p <sub>a</sub> O <sub>2</sub> )
É Bibasale retikulære HRCT-forandringer med min. matglastegning
É TBB eller BAL uden tegn til anden sygdom
Minor kriterier (≥ 3)
É Alder > 50 år
É Langsomt indsættende funktionsdyspnø
É Varighed > 3 mdr.
É Bibasal fibroseknitren

Hos mange patienter må thorakoskopisk biopsi udelades på grund af høj alder eller stærkt nedsat lungefunktion, som gør risikoen uacceptabel høj. Biopsien skal derfor helst tages før sygdommen er så udbredt, at biopsi er for risikabel, og helst før start på medikamentel behandling. Hvis fundene ikke er typiske for IPF/UIP bør der foretages biopsi, som bedst tages i områder af lungen, som ikke er sæde for svær fibrosedannelse på HR-CT.

#### *ILS ved bindevævssygdomme*

Både radiologisk og patologisk er billedet meget heterogent, og har patienten fået immunosuppressiv behandling i forløbet er opportunistisk

infektion også en differentialdiagnose.

Bronkoskopi med BAL og TBB er derfor næsten altid tilrådeligt. Ved ekkokardiografiske tegn på svær pulmonal hypertension bør TBB undgås og patienten bør henvises til højresidig hjertekaterisation. Ved behov for biopsi kan thorakoskopisk biopsi overvejes, men oftest er biopsi ikke nødvendigt ved kendt bindevævssygdom.

Ud fra radiologi og TBB klassificeres sygdommen som UIP, NSIP, COP, DAD lignende.

#### *ILS ved eksogen påvirkning; mistanke om allergisk alveolitis*

Bronkoskopi med BAL og TBB vil stort set altid kunne stille diagnosen og åben lungebiopsi vil ikke /sjældent være nødvendig.

I tilfælde med kendt relevant eksposition og tidsmæssig sammenhæng med symptomer og fuldstændig typiske fysiologiske og radiologiske fund kan TBB udelades, men det bør være undtagelsen.

#### *ILS ved mistænkt lægemiddelbivirkning, kemoterapi og strålebehandling*

Billedet er meget heterogent. De mest almindelige former er NSIP, COP og DAD. Infektion vil ofte være en differentialdiagnose, hvorfor bronkoskopi med BAL oftest er indiceret. TBB vil ofte være nødvendig for at karakterisere tilstanden.

## 1.4 BEHANDLING

Generelt må behandling med steroid og cytostatika kun iværksættes på patienter som er diagnostisk afklarede. Hos patienter med på alle måder typisk ILF kan dette ske uden biopsi. Hos stort set alle andre patienter kræves biopsi for at opnå en diagnostisk afklaring.

Kun når patienten er diagnostisk afklaret kan man opstille mål for behandlingen. F.eks. IPF: uændret tilstand uden progression; NSIP med udtalt inflammation og kun lidt fibrose: nær normalisering af lungefunktion.

### 1.4.1 IPF/UIP

Kun få randomiserede undersøgelser foreligger. En del patientserier er en sammenligning af forskellige behandlinger uden randomisering.

Der er konsensus om/behandles efter følgende principper:

Behandling med højdosis prednisolon og/eller cyclofosamidbehandling har beskeden effekt /bør undgås. Der er erfaring for, at en mindre gruppe af patienter, responderer på behandlingen. Et kort behandlingsforsøg med prednisolon kan derfor gennemføres, men såfremt der ikke er effekt bør behandlingen nedtrappes, evt. seponeres, for at undgå bivirkninger.

Behandling med Interferon-gamma kan i øjeblikket ikke anbefales, da den viste effekt ikke er klinisk signifikant.

Behandling med N-acetylcystein kan anbefales da et randomiseret studie viser effekt på syg-

domsprogression i kombination med lavdosis prednisolon og Azathioprin. En del af effekten skyldtes færre bivirkninger af imurelbehandlingen. Den anbefalede dosis er 600 mg x 3 dagligt. Behandlingen er vedvarende. Der søges om individuelt tilskud ved lægemiddelstyrelsen.

Samtidig behandling med lavdosis prednisolon (5-10 mg) og Azathioprin (1-2 mg/kg) er optional men kan forsøges. Vigtigt er at undgå overbehandling med prednisolon.

Behandling med andre medikamenter kan i øjeblikket ikke anbefales på grund af manglende dokumentation.

Erfaringen fra kliniske trials viser at den forventede forbedring er < 10% og at et behandlingsrespons vil vise sig som uforandret status. Ubehandlet vil IPF/UIP patienter miste 10-20% af lungefunktion per år i forventet værdi (VC, TLC, DLCO).

Er patienten under 65 år og uden tegn på svær komorbiditet bør patienten tidligt henvises til vurdering med henblik på lungetransplantation, som for nogle patienter er en realistisk behandlingsmulighed. Henvisning bør ske når DLCO falder under 40% eller før ved svær pulmonal hypertension.

#### 1.4.2 Akutte exacerbationer ved IPF

En del patienter oplever forværring ved akutte exacerbationer.

Kriterier for akut exacerbation ved IPF:

- Subjektiv forværring af habituel dyspnø eller hoste i over 30 dage
- Nye matglasforandringer eller konsolidering på HR-CT
- En af følgende: > 10% fald i FVC, > 10 mmHg fald i  $P_aO_2$ , > 5% fald i saturation
- Negativ dyrkning og PCR
- Ingen tegn til lungeemboli, pneumothorax eller forværring af inkompenstation.

Enkelte, mindre studier har vist effekt af højdosis prednisolon i disse situationer.

#### 1.4.3 NSIP

Ingen randomiserede forsøg foreligger. Tidligere randomiserede trials, før den diagnostiske skellen mellem UIP/NSIP indeholdt patienter med NSIP hvor der sås behandlingsrespons. Dette er også set i flere patientserier.

Behandlingen indledes med prednisolon med mellemstor dosis i 1-2 måneder, herefter nedtrapning til vedligeholdelsesdosis på 5-10 mg dagligt. Samtidig med prednisolon indledes behandling med immunosuppressiva, typisk Azathioprin i dosis på 2 mg/kg.

De fleste patienter vil få betydelig stigning, men som oftest ikke normalisering, af lungefunktion. For de fleste patienter vil behandling være vedvarende, idet ophør med behandlingen medfører recidiv efter få måneder.

Hvis patienten ikke tåler Azathioprin må anden

immunosuppressiv behandling som f.eks. Metotrexat eller Cyklofosamid forsøges.

#### 1.4.4 COP

Vil som regel respondere hurtigt på prednisolon i middelstore doser.

#### 1.4.5 ILS ved eksogen påvirkning: allergisk alveolitis:

Steroid afkorter sygdomsforløb og fremskynder resolution af forandringer. Cytostatika har ingen plads i behandlingen. Der startes med prednisolon 30-50 mg i to uger, herefter aftrapning vejledt af kontrolundersøgelser.

#### 1.4.6 ILS forårsaget af lægemidler

Vigtigst er ophør med behandling af det mistænkte medikament. Steroider fremskynder resolution af forandringer, men forandrer måske ikke senresultatet. Et specielt problem udgør stoffer med meget langvarig udskillelse som Amiodaron. I disse tilfælde kan steroidbehandling i månedsvis være nødvendig.

#### 1.4.7 ILS ved bindevævssygdom:

Lungesygdom ved bindevævssygdomme behandles i samarbejde mellem reumatologisk og lungemedicinsk afdeling.

Der er konsensus om, at NSIP/UIP lignende billeder ved sklerodermi responderer bedre på kombinationsbehandling af cyklofosamid og prednisolon end på enkeltstofsbehandling. Sædvanligvis anvendes pulsterapi med cyklofosamid med 500 mg/m<sup>2</sup> givet månedligt.

Øvrige sygdomsbilleder er meget heterogene og kræver specialerfaring.

#### 1.4.8. Pulmonal hypertension

Patienter med ledsagende pulmonal hypertension vurderes af kardiologisk afdeling, idet der kan være indikation for behandling (f.eks. sildenafil eller bosentan).

## 1.5 KONTROL OG OPFØLGNING

Generelt vil der være tale om kroniske sygdomme som kræver meget langvarig opfølgning. Afhængig af sygdommens kliniske/radiologiske manifestationer kan de afgørende undersøgelser være forskellige.

#### 1.5.1 Patienter med ILS som følges uden behandling:

I en række tilfælde vil man observere patienten for at se om tilstanden er stabil. Intervaller med 2-3 måneders interval vil være rimeligt i starten, senere længere interval.

Kontrolundersøgelser: Rtg. thorax og lungefunktion med diffusion. Ved tegn på progression vil fornyet HR-CT scanning være indiceret.

#### 1.5.2 Patienter med ILS i behandling:

Ved påbegyndelse af behandling ses patienten månedligt nogle gange indtil tilstanden er stabil eller det forventede behandlingsmål er nået. Kontrolundersøgelser: Rtg. thorax og lungefunktion med diffusion. Når det forventede behandlingsmål er nået bør fornyet HR-CT scanning gennemføres, så man har et sammenlignings-

grundlag hvis der senere kommer forværring.

### *1.5.3 Værdi af undersøgelser i kontrol af ILS:*

#### *Rtg. thorax:*

De fleste patienter opnår ikke normalt rtg. thorax, og undersøgelsen er meget insensitiv til at opfange forandringer.

#### *6 min. gangtest:*

Sensitiv undersøgelse, som er prognostisk både mht. gangdistance og grad af desaturation.

#### *Spirometri:*

Insensitiv undersøgelse som ofte vil undervurdere sygdomsudvikling.

#### *Diffusionskapacitet:*

Sensitiv undersøgelse, som er den vigtigste parameter i kontrol af ILS. Opfanger ændringer i ILS tidligt i forløbet.

#### *HR-CT scanning:*

Sensitiv undersøgelse som opfanger ændringer i ILS tidligt og meget godt viser udvikling i form af remission eller progression. Kan ikke være rutineundersøgelse på grund af strålingsdosis.

#### *Symptomer:*

Meget sensitiv som tidligt opfanger forandringer. Er udgangspunkt for videre undersøgelser.

## **1.6. PROGNOSE**

Prognosen er afhængig af typen af ILS. Patienter med IPF har en betydelig dårligere prognose med 2 års mortalitet på 50%, afhængig af sværhedsgrad af sygdommen, mens patienter med f.eks. allergisk alveolitis og COP ofte bliver raske.

**Referencer:**

Kim DS, Collard HR, King TE. Classification and Natural History of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Proc. Am. Thorac. Soc. Vol. 3. pp 285-292, 2006.

du Bois R, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis . 5: the NSIP/UIP debate. Thorax 2007; 62: 1008-1012.

American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and European Respiratory Society (ERS). Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 646-664.

American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002;165:277-304.